

Stanowisko *American Diabetes Association*

Leczenie dyslipidemii u dorosłych chorych na cukrzycę

Dyslipidemia management in adults with diabetes

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2004; 27, supl. 1: S68–S71

Uzasadnienie konieczności leczenia dyslipidemii

Uzasadnienie konieczności leczenia dyslipidemii w cukrzycy szczegółowo omówiono w przeglądzie *American Diabetes Association „Management of dyslipidemia in adults with diabetes”* [1]. Z cukrzycą typu 2 wiąże się 2–4-krotny wzrost ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.

Częstość dyslipidemii w cukrzycy typu 2

Najczęściej występujący obraz dyslipidemii w cukrzycy typu 2 to podwyższone stężenie triglicerydów i obniżone cholesterolu frakcji HDL. Stężenie cholesterolu frakcji LDL zwykle nie różni się znacząco u chorych na cukrzycę typu 2 i u osób bez tego schorzenia. Średnie stężenie cholesterolu frakcji LDL u chorych na cukrzycę typu 2, w porównaniu z osobami bez cukrzycy, nie różni się znacząco. Można natomiast stwierdzić zmiany jakościowe dotyczące cholesterolu frakcji LDL. W szczególności pacjenci z cukrzycą charakteryzują się większym odsetkiem mniejszych i bardziej gęstych cząsteczek LDL, które są bardziej podatne na oksydację i tym samym mogą zwiększać ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych. Dostępne dane są niewystarczające, aby w praktyce klinicznej zalecać oznaczanie cząsteczek o określonej wielkości.

Niniejsze zalecenia powstały na podstawie danych pochodzących z publikacji: Management of dyslipidemia in adults with diabetes (technical review). *Diabetes Care* 1998; 21: 160–178.

Copyright © 2004 by American Diabetes Association, Inc. ADA nie odpowiada za poprawność tłumaczenia

Diabetologia Praktyczna 2004, tom 5, supl. A, A101–A105
Tłumaczenie: Dział Naukowy Wydawnictwa Via Medica
Wydanie polskie: Via Medica

Podobnie jak u osób bez cukrzycy, na stężenie lipidów mogą wpływać czynniki niezwiązane z glikemią czy insulinoopornością, takie jak: niewydolność nerek, niedoczynność tarczycy lub uwarunkowane genetycznie, dość często występujące zaburzenia lipoprotein (np. złożona, rodzinna hiperlipoproteinemia i rodzinna hipertriglicerydemia). Te zaburzenia genetyczne mogą współistnieć z nasiloną hipertriglicerydemią występującą u niektórych chorych na cukrzycę. Ponadto, spożywanie alkoholu czy stosowanie estrogenów także może sprzyjać hipertriglicerydemii.

Lipoproteiny jako czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego

Dostępne obecnie dane pochodzące z perspektywnych badań kohortowych pozwalają wnioskować, że zaburzenia lipidowe wiążą się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym zarówno u chorych na cukrzycę, jak i u osób bez tego schorzenia. W różnych badaniach wykazano, że cholesterol frakcji LDL, HDL i triglicerydy są niezależnymi czynnikami predykcyjnymi chorób układu sercowo-naczyniowego [2].

Badania kliniczne dotyczące wpływu leczenia hipolipemizującego u chorych na cukrzycę

Ostatnio zakończone badanie *Heart Protection Study* (HPS) jest największym dotychczas przeprowadzonym badaniem. Włączono do niego i poddano randomizacji 5963 pacjentów w wieku powyżej 40 lat z cukrzycą i stężeniem cholesterolu całkowitego przekraczającym 135 mg/dl. W tym badaniu u chorych na cukrzycę, w grupie otrzymującej simwastatynę wykazano 22-procentową redukcję

(95% CI 13–30) ryzyka wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych. Zmniejszenie ryzyka było podobne we wszystkich podgrupach, niezależnie od stężenia cholesterolu frakcji LDL, w tym u pacjentów z niskim stężeniem cholesterolu frakcji LDL przed leczeniem (< 116 mg/dl) oraz u osób z rozpoznaną chorobą naczyniową [3]. W innych, licznych badaniach oceniających statyny grupy pacjentów z cukrzycą były mniej liczne, ale wykazano w nich podobną redukcję incydentów sercowo-naczyniowych.

Przeprowadzono dwa badania oceniające leczenie fibratem — gemfibrozylem. W badaniu *Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial* (VA-HIT) stosowanie tego leku powodowało 24-procentowe zmniejszenie incydentów sercowo-naczyniowych u osób z cukrzycą oraz rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową, niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL (< 40 mg/dl) i umiarkowanie podwyższonym stężeniem triglicerydów [4].

Wpływ leczenia dietetycznego i aktywności fizycznej na stężenie lipoprotein

Dostępnych jest niewiele danych pochodzących z badań klinicznych, pozwalających ocenić wpływ różnych zaleceń dietetycznych na częstość incydentów sercowo-naczyniowych. Badania obserwacyjne pozwalają stwierdzić, że u pacjentów stosujących zdrowsze diety i cechujących się większą aktywnością fizyczną występuje mniej incydentów sercowo-naczyniowych [5, 6]. *American Diabetes Association* sformułowało zalecenia dotyczące zarówno leczenia przez stosowanie właściwej diety [5], jak i przez zwiększenie aktywności fizycznej [6]. Zmniejszenie masy ciała i zwiększenie wysiłku fizycznego prowadzi do obniżenia stężenia triglicerydów i wzrostu stężenia cholesterolu frakcji HDL, a także do umiarkowanego obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL. Chorzy na cukrzycę, którzy mają nadwagę, powinni otrzymywać zalecenia dotyczące prawidłowego odżywiania i sposobu zwiększenia aktywności fizycznej. Należy zmniejszyć ilość nasyconych tłuszczów w diecie. Zgodnie z zaleceniami ADA tłuszcze nasycone należy zastąpić tłuszczami jednonienasyconymi i węglowodanami. Na podstawie niektórych badań sugeruje się, że dieta zawierająca duże ilości tłuszczów jednonienasyconych przynosi lepsze efekty metaboliczne niż dieta bogatowęglowodanowa, chociaż — zdaniem niektórych ekspertów — taka dieta może utrudnić zmniejszenie masy ciała u osób z nadwagą.

W zaleceniach *American Heart Association* dla pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego [7] sugeruje się, że maksymalne ograniczenia diete-

tyczne mogą obniżyć stężenie cholesterolu frakcji LDL o 15–25 mg/dl (0,40–0,65 mmol/l). Efekty metaboliczne zmiany stylu życia powinny być oceniane w regularnych odstępach czasu, z rozważeniem włączenia leczenia farmakologicznego między 3. a 6. miesiącem.

Wpływ leków obniżających stężenie glukozy we krwi na stężenie lipoprotein

Wszystkie leki hipoglikemizujące nieznacznie obniżają stężenia triglicerydów. Nie zmieniają one natomiast stężenia cholesterolu frakcji HDL lub wpływają na nie jedynie w minimalnym stopniu. Tiazolidinediony mogą powodować wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL i LDL, jednak odległe skutki tych zmian nie zostały poznane.

Cele leczenia optymalizującego stężenie lipoprotein

Nie zakończono dotychczas żadnych badań klinicznych oceniających efekty leczenia w zależności od przyjęcia różnych docelowych stężeń lipidów. Nie zbadano również, jakie jest optymalne docelowe stężenie cholesterolu i czy terapia wielolekowa jest bardziej skuteczna niż monoterapia u chorych ze złożonymi zaburzeniami lipidowymi. Badania dotyczące tych problemów nadal trwają.

Ponieważ u chorych na cukrzycę stopień wyrównania glikemii podlega częstym wahaniom, co wpływa na stężenia cholesterolu frakcji HDL i LDL, a także stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów, raz do roku należy wykonać badanie profilu lipidowego. Jeśli wartości lipoprotein obniżą się do poziomu niskiego ryzyka (stężenie cholesterolu frakcji LDL < 100 mg/dl, triglicerydów < 150 mg/dl i cholesterolu frakcji HDL > 50 mg/dl), badania kontrolne można wykonywać co 2 lata.

Ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych stopniowo się zwiększa wraz z narastaniem nieprawidłowości w zakresie profilu lipidowego. Docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL dla dorosłych osób chorych na cukrzycę wynosi poniżej 100 mg/dl (2,60 mmol/l); cholesterolu frakcji HDL — powyżej 40 mg/dl (1,02 mmol/l) i triglicerydów — poniżej 150 mg/dl (1,7 mmol/l). U kobiet stężenie cholesterolu frakcji HDL jest zwykle nieco wyższe niż u mężczyzn, więc u osób płci żeńskiej powinno się przyjąć wartości docelowe dla tej frakcji cholesterolu wyższe o 10 mg/dl.

Zalecenia dotyczące terapii podwyższonego stężenia cholesterolu frakcji LDL ogólnie pokrywają się z wytycznymi NCEP [8] i ostatnim konsensusem ADA [9], z uwzględnieniem dalszych uzupełnień. Leczenie farmakologiczne powinno się rozpocząć, jeżeli zmiana stylu życia nie przynosi oczekiwanych

efektów. Należy pamiętać, że u osób z klinicznymi objawami choroby układu sercowo-naczyniowego i ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL przekraczającym 100 mg/dl farmakoterapię należy rozpocząć równocześnie z modyfikacją stylu życia.

Obecne zalecenia ADA, które dotyczą włączenia leczenia farmakologicznego u chorych na cukrzycę bez towarzyszącej choroby układu sercowo-naczyniowego, są następujące: 1) stężenie cholesterolu frakcji LDL większe lub równe 130 mg/dl (3,35 mmol/l); 2) docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL poniżej 100 mg/dl (2,60 mmol/l). Podstawą powyższych kryteriów są nie tylko dane o częstym występowaniu choroby układu sercowo-naczyniowego u osób z cukrzycą [10], ale również wysoki wskaźnik śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u tych pacjentów. Ponieważ znaczna liczba chorych umiera, zanim dotrze do szpitala, strategia opierająca się tylko na prewencji wtórnej nie będzie im pomocna. U chorych ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL między 100 mg/dl (2,60 mmol/l) a 129 mg/dl (3,30 mmol/l) można stosować kilka metod leczenia, takich jak ściślej kontrolowane leczenie dietetyczne, farmakoterapia przy użyciu statyn.

Najnowsze wyniki badania *Heart Protection Study* [3], dotyczące osób powyżej 40. roku życia, u których stężenie cholesterolu całkowitego wynosi 135 mg/dl lub więcej, sugerują, że należy zastosować leczenie statynami, aby osiągnąć obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o około 30%, niezależnie do jego wyjściowego stężenia.

W tabeli 1 przedstawiono zasady leczenia dyslipidemii. Obniżenie podwyższonego stężenia cholesterolu frakcji LDL stanowi pierwszorzędowy cel farmakoterapii dyslipidemii z wielu powodów [1].

Hipertriglicerydemia może być czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą. Leczenie początkowe hipertriglicerydemii polega na zmianie stylu życia, obejmującej: zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej, ograniczenie spożycia tłuszczów nasyconych, włączenie tłuszczów jednonienasyconych, ograniczenie spożycia węglowodanów i alkoholu. W przypadku znacznej hipertriglicerydemii [$\geq 1,000$ mg/dl (11,3 mmol/l)] niezbędne jest znaczące ograniczenie tłuszczów w diecie (< 10% kalorii) jako uzupełnienie leczenia farmakologicznego, aby zmniejszyć ryzyko zapalenia trzustki.

Poprawa kontroli glikemii może skutecznie zmniejszyć stężenie triglicerydów i zawsze należy doprowadzić do jej optymalizacji. Insulinoterapia (stosowanie samej insuliny lub w połączeniu z preparatami zwiększającymi wrażliwość na ten hormon) może

Tabela 1. Zasady leczenia dyslipidemii u dorosłych chorych na cukrzycę

1. Obniżanie stężenia cholesterolu frakcji LDL
Zmiana stylu życia
Preferowane leczenie farmakologiczne:
— inhibitory reduktazy HMG CoA (statyny)
Inne leki:
— żywice wiążące kwasy żółciowe, preparaty hamujące wchłanianie cholesterolu, fenofibrat lub niacyna
2. Podwyższanie stężenia cholesterolu frakcji HDL
Zmiana stylu życia
Kwas nikotynowy, fibraty
3. Obniżanie stężenia triglicerydów
Zmiana stylu życia
Wyrównanie glikemii
Fibraty (gemfibrozyl, fenofibrat)
Niacyna
Statyny w dużych dawkach (u osób z podwyższonym stężeniem cholesterolu frakcji LDL)
4. Hiperlipidemia mieszana
Leczenie pierwszego rzutu:
— poprawa wyrównania glikemii + duże dawki statyn
Leczenie drugiego rzutu:
— poprawa wyrównania glikemii + statyny + fibraty
Leczenie trzeciego rzutu:
— poprawa wyrównania glikemii + statyny + pochodne kwasu nikotynowego

Decyzja o leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu frakcji LDL, a dopiero później podwyższonego stężenia triglicerydów, opiera się na wynikach badań klinicznych wskazujących na bezpieczeństwo i efektywność takiego leczenia. Kombinacja statyn z kwasem nikotynowym, fenofibratem, szczególnie z gemfibrozylem, stwarza ryzyko miolizy. Zalecenia dla chorych ze stężeniem triglicerydów > 400 mg/dl — patrz tekst

bardzo skutecznie obniżyć stężenie triglicerydów. Po osiągnięciu optymalnej kontroli glikemii (lub przynajmniej poprawy tak dużej, jak to możliwe) lekarz może rozważyć dołączenie fibratów i/lub niacyny.

Decyzja o rozpoczęciu leczenia farmakologicznego jest uzależniona od oceny klinicznej [stężenie triglicerydów między 200 mg/dl (2,30 mmol/l) a 400 mg/dl (4,50 mmol/l)]. Zwłaszcza przy stężeniu powyżej 400 mg/dl (4,50 mmol/l) należy rozważyć rozpoczęcie farmakoterapii hipertriglicerydemii, aby ograniczyć do minimum ryzyko zapalenia trzustki. W niektórych badaniach większe dawki statyn są umiarkowanie skuteczne także w zmniejszaniu stężenia triglicerydów u osób ze znaczną hipertriglicerydemią [≥ 300 mg/dl (3,40 mmol/l)]. Należy zwrócić szczególną uwagę na gemfibrozyl, którego nie powinno się stosować w monoterapii u chorych na cukrzycę z podwyższonymi stężeniami triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL. Fenofibrat skuteczniej ob-

niza stężenie cholesterolu frakcji LDL i może być użyteczny u chorych z mieszaną hiperlipidemią.

Chociaż, jak wyżej wspomniano, stężenie cholesterolu frakcji HDL to ważny czynnik predykcyjny chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą, trudno jest je zwiększyć bez interwencji farmakologicznej. Kwas nikotynowy, którego stosowanie jest względnie przeciwwskazane u chorych na cukrzycę, oraz fibraty mogą skutecznie zwiększyć stężenie cholesterolu frakcji HDL. Kwas nikotynowy w małych dawkach (≤ 2 g/d.) może nie wywierać większego wpływu na wyrównanie glikemii. Jeśli jednak ulegnie ono pogorszeniu, można temu zaradzić przez dostosowanie dawki leków hipoglikemizujących. Zmiana stylu życia (zmniejszenie masy ciała, zaprzestanie palenia tytoniu, zwiększenie aktywności fizycznej) również powodują wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL.

W niektórych przypadkach wskazane jest skojarzone leczenie hipolipemizujące. Wiele możliwości przedstawiono w tabeli 1. Łączne podawanie statyn z kwasem nikotynowym, fenofibratem, a szczególnie — z gemfibrozylem, wiąże się ze znacznym ryzykiem miolizy, chociaż ryzyko klinicznie istotnej miolizy (w przeciwieństwie do podwyższonego stężenia fosfokinazy kreatynowej) wydaje się niewielkie. Ponadto, ryzyko *myositis* może wzrastać w wypadku terapii skojarzonej gemfibrozilem i statyną, a także u chorych z niewydolnością nerek. Łączenie statyn z kwasem nikotynowym i fibratami jest szczególnie skuteczne w leczeniu dyslipidemii towarzyszącej cukrzycy.

Leki hipolipemizujące

Wybór statyn powinien zależeć zasadniczo od stężenia cholesterolu frakcji LDL, wymagającego obniżenia w celu osiągnięcia wartości docelowych [< 100 mg/dl (2,60 mmol/l)] i oceny klinicznej.

Należy również zwrócić uwagę na fakt, że duże dawki statyn umiarkowanie obniżają stężenie triglicerydów (ale niekoniecznie do poziomu wywołującego wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL), co pozwala niekiedy uniknąć leczenia skojarzonego. Stosując duże dawki statyn, stężenie cholesterolu frakcji LDL można zmniejszyć do 50 mg/dl (1,30 mmol/l) lub bardziej, ale nie ma danych na temat skutków klinicznych tak znacznego obniżenia tego stężenia. Leczenie hipertriglicydemii dużymi dawkami statyn (np. symwastatyna 80 mg lub atorwastatyna 40 lub 80 mg) powinno być ograniczone wyłącznie do przypadków podwyższonego stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz triglicerydów.

Zmiany terapii powinno się wprowadzać na podstawie kontrolnych badań laboratoryjnych, wy-

konanych po 4–12 tygodniach leczenia. Po osiągnięciu wartości docelowych należy co 6–12 miesięcy powtarzać te badania.

Uwagi dotyczące leczenia dorosłych chorych na cukrzycę typu 1

U chorych na cukrzycę typu 1, u których glikemia jest dobrze wyrównana, charakterystyczne jest zwykle prawidłowe stężenie lipoprotein. Jednak u osób otyłych lub mających nadwagę profil lipidowy może być podobny, jak u chorych na cukrzycę typu 2. Skład lipoprotein może być nieprawidłowy, ale nie jest znany wpływ tych zaburzeń na choroby układu sercowo-naczyniowego. Istnieje stosunkowo niewiele badań obserwacyjnych i prób klinicznych dotyczących wpływu lipoprotein na choroby układu sercowo-naczyniowego. Wydaje się jednak, że chorzy na cukrzycę typu 1, u których stężenie cholesterolu frakcji LDL przekroczy wartości zalecane dla chorych na cukrzycę typu 2 (< 100 mg/dl), powinni być również intensywnie leczeni. Poprawa wyrównania glikemii może mieć zdecydowanie większy wpływ na zmniejszenie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy typu 1 niż w cukrzycy typu 2 (np. WESDR, *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*).

Wnioski

Intensywne leczenie dyslipidemii zmniejsza ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą. Celem terapii powinno być przede wszystkim obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL do 100 mg/dl lub bardziej (2,60 mmol/l). Stężenie cholesterolu frakcji LDL, przy którym należy wdrażać zmianę stylu życia, wynosi 100 mg/dl (2,60 mmol/l) lub więcej. Lekami pierwszego rzutu powinny być statyny. Jeśli aby osiągnąć docelowe wartości cholesterolu frakcji LDL lub u osób źle znoszących leczenie statynami, konieczne jest wprowadzenie dodatkowych leków, można zastosować preparaty hamujące wchłanianie cholesterolu, żywice, niacynę lub fenofibrat. Nie przeprowadzono dotąd badań dotyczących leczenia skojarzonego obniżającego stężenie lipidów.

Można także włączyć lek z grupy fibratów (np. fenofibrat) u osób z niskim (< 40 mg/dl) stężeniem cholesterolu frakcji HDL i stężeniem cholesterolu LDL między 100 a 129 mg/dl.

Początkowe leczenie hipertriglicydemii polega na poprawie kontroli glikemii i zmianie stylu życia. Dalsze obniżenie stężenia triglicerydów można uzyskać, włączając do terapii fibraty (gemfibrozyl lub fenofibrat) lub niacynę. U chorych, u których stężenia cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów są wysokie, można zastosować statyny w dużych dawkach.

Zalecenia

Badania przesiewowe

- U osób dorosłych należy wykonywać badania w kierunku zaburzeń lipidowych co najmniej raz do roku lub częściej, jeśli jest to konieczne. W wypadku osób, u których stężenie lipidów utrzymuje się na poziomie niskiego ryzyka (cholesterol frakcji LDL < 100 mg/dl, cholesterol frakcji HDL > 50 mg/dl i triglicerydy < 150 mg/dl), badanie należy powtarzać co 2 lata (E).

Zalecenia i cele lecznicze

- Dowiedziono, że korzystny wpływ na profil lipidów u pacjentów z cukrzycą ma zmiana stylu życia, mająca na celu zmniejszenie spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych i cholesterolu, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej i zaprzestanie palenia tytoniu (A).
- Pacjenci, u których nie udaje się osiągnąć docelowego stężenia lipidów za pomocą zmiany stylu życia, wymagają leczenia farmakologicznego (A).
- Najważniejszym celem leczenia u dorosłych jest obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL do wartości poniżej 100 mg/dl (2,6 mmol/l) (B).
- Obniżanie stężenia cholesterolu frakcji LDL za pomocą statyn wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (A).
- U chorych na cukrzycę w wieku powyżej 40 lat ze stężeniem cholesterolu całkowitego równym 135 mg/dl lub wyższym wskazane jest zastosowanie statyny w celu obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL o około 30%, niezależnie od jego wartości wyjściowych (A).
- U dzieci i młodzieży z cukrzycą stężenie cholesterolu frakcji LDL powinno być obniżone do wartości mniejszej niż 100 mg/dl (2,6 mmol/l) za pomocą diety (MNT, *medical nutrition therapy*) i farmakoterapii, w zależności od stężenia cholesterolu frakcji LDL i innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, niezależnie od podstawowego leczenia cukrzycy (E).
- Należy obniżać stężenie triglicerydów poniżej 150 mg/dl (1,7 mmol/l) i zwiększać stężenie cholesterolu frakcji HDL powyżej 40 mg/dl (1,15 mmol/l). U kobiet wskazane jest przyjęcie docelowych wartości stężenia cholesterolu frakcji HDL wyższych o 10 mg/dl (C).

- U pacjentów z objawami choroby układu sercowo-naczyniowego, niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL i bliskim prawidłowego stężeniem cholesterolu frakcji LDL, stosowanie fibratów w leczeniu obniżającym stężenie triglicerydów i zwiększającym stężenie cholesterolu frakcji HDL wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (A).
- W celu osiągnięcia docelowych wartości stężeń lipidów może być konieczne równoczesne zastosowanie statyn i fibratów lub niacyny, ale skuteczność takiego leczenia w zmniejszaniu ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych ani jego bezpieczeństwo nie były oceniane w żadnych badaniach (E).

PIŚMIENNICTWO

1. Haffner S.M.: Management of dyslipidemia in adults with diabetes (technical review). *Diabetes Care* 1998; 21: 160–178.
2. Turner R.C., Millns H., Neil H.A. i wsp.: Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus (UKPDS 23). *BMJ* 1998; 316: 823–828.
3. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–2016.
4. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. i wsp.: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol: Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 410–418.
5. American Diabetes Association: Nutrition principles and recommendations in diabetes (position statement). *Diabetes Care* 2004; 27 (supl. 1): S36–S46.
6. American Diabetes Association: Physical activity/exercise and diabetes (position statement). *Diabetes Care* 2004; 27: S58–S62.
7. Grundy S.M., Balady G.J., Criqui M.H. i wsp.: When to start cholesterol-lowering therapy in patients with coronary heart disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association task force on risk reduction. *Circulation* 1997; 95: 1683–1685.
8. NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
9. American Diabetes Association: Detection and management of lipid disorders in diabetes (consensus statement). *Diabetes Care* 1993; 16: 828–834.
10. Haffner S.M., Lehto S., Rönkämaa T., Pyörälä K., Laakso M.: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 229–234.